

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

分担研究課題名

「先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究：リジン尿性蛋白不耐症」

分担研究者： 高橋 勉（秋田大学大学院医学系研究科小児科学分野教授）

研究要旨

希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症に関し、国内の症例の疫学データや診療の現況、海外での治療成績や成人後合併症の問題を踏まえ、国内診療ガイドラインを作成した。とくに、成人後に生じる主要な合併症や、生命予後に関わる問題についての情報収集を行い、ガイドライン作成のための根拠とした。

研究協力者氏名

野口篤子 秋田大学小児科 助教

主とした多彩な臨床症状を来す。

本疾患は常染色体劣性遺伝を呈し責任遺伝子 *SLC7A7* の病変変異が認められる。

A．研究目的

リジン尿性蛋白不耐症患者の国内における現状を把握し、診断基準および診療ガイドラインを作成する。

代謝経路

γ -LAT-1 は、主に腎、小腸などの上皮細胞基底膜側に存在する（図）。12 の膜貫通領域をもった蛋白構造をとり、分子量は約 40 kDa である。調節ユニットである 4F2hc (the heavy chain of the cell-surface antigen 4F2) とジスルフィド結合を介してヘテロダイマーを形成することで、機能発現する。本蛋白の異常により二塩基性アミノ酸の吸収障害、腎尿細管上皮での再吸収障害を来す結果、これらの体内プールの減少、アミノ酸バランスの破綻を招き、諸症状を来す。所見の一つである高アンモニア血症は、尿素回路基質であるアルギニンとオルニチンの欠乏に基づくと推定されるが、詳細は不明である。また *SLC7A7* mRNA は全身の諸臓器（白血球、肺、肝、脾等）でも発現が確認されており、本疾患の多彩な症状は各々の膜輸送障害に基づく上述の病態に加え、細胞内から細胞外への輸送障害に起因する細胞内アルギニンの増加・一酸化窒素(NO)産生の過剰なども関与していることが推定されている。

B．研究方法

1) 国内におけるリジン尿性蛋白不耐症の現状を把握するために以前に施行した全国調査データや、最近の診療状況をもとに、診療ガイドライン案を作成した上で研究班内でのガイドライン作成WGを主体にブラッシュアップを図り決定した。

（倫理面への配慮）

倫理面配慮は現在の基準に準拠した方法を用いる。

C．研究結果

ガイドライン案として前回から現在までに数回の修正と査読を経て作成されたものについて報告する。

疾患概要

二塩基性アミノ酸（リジン、アルギニン、オルニチン）の輸送蛋白のひとつである γ -LAT-1(γ -L amino acid transporter-1)の機能異常によりおこる、二塩基性アミノ酸の膜輸送障害を主な病態とする。これらのアミノ酸の小腸での吸収障害、腎での再吸収障害を生じるために、アミノ酸バランスの破綻、蛋白合成の低下を招き、高アンモニア血症や成長障害を

疫学

わが国での患者数は 30-40 人と推定されている。患者はフィンランド、イタリア、日本に集積するが、散発例（孤発例）は世界各国において報告がある。

診断の基準

1. 臨床病型

本疾患の臨床症状と重症度は多彩である。一般には、出生時には症状を認めず、蛋白摂取量が増える離乳期以後に症状を認める例が多い。

1) 発症前型

同胞が診断されたことを契機に検索を行い、診断に至る例がある。この場合も軽度の低身長などを認めることが多い。

2) 急性発症型

小児期の発症形態としては、高アンモニア血症に伴う意識障害やけいれん、嘔吐、精神運動発達遅滞などが多い。しかし、一部では間質性肺炎、易感染、血球貪食症候群、自己免疫疾患、血球減少などが初発症状となり、精査にて診断に至る例もある。

3) 慢性進行型

軽症例は成人まで気づかれず、てんかん等の神経疾患の原因精査から診断されることもある。本疾患の臨床像の多様性を伺わせる³⁾⁶⁾。

2. 主要症状および臨床所見

1) 低身長、体重増加不良、肝脾腫

離乳期以降、徐々に低身長（四肢・体幹均衡型）低体重が認められるようになる。体重増加不良、肝腫大なども受診の契機となることが多い。肝脾腫は新生児期から認める場合もある。

2) 高アンモニア血症とそれに伴う神経症状（精神運動発達遅滞、けいれん、意識障害）

蛋白過剰摂取後には約半数で高アンモニア血症による嘔気/嘔吐、意識障害を呈する。飢餓、感染、ストレス等も高アンモニア血症の誘因となる。しかし、症例によっては高アンモニア血症の既往なく経過する。一方、蛋白摂取と嘔吐の関連は気付かれにくいことも多く、診断が学童期や成人期まで遅れる場合もある。

3) 蛋白摂取後の嘔気嘔吐、腹痛、下痢

上述のように多くの症例において1歳前後から、牛乳、肉、魚、卵等の高蛋白食品を摂取すると嘔気・嘔吐、腹痛、下痢などを呈する為、これらの食品を嫌うようになる。この「蛋白嫌い」は、本疾患の特徴の一つで8割程度の患者に認める。

4) 骨粗鬆症、骨折

患者の2割に骨折の既往が認められる。小児期～成人期において骨粗鬆症を呈する割合は半数近くあり、なかには骨成熟の遅延、骨変形、変形性関節症も認められる。そのほか疎な毛髪、皮膚や関節の過伸展などを認める場合もある。

5) 免疫機能の異常、自己免疫疾患、血球貪食症候群

約1/3の症例に何らかの血液免疫学的異常所見を有する。水痘の重症化、EBウイルスDNA持続高値、麻疹脳炎合併などのウイルス感染の重症化や感染防御能の低下が報告されている。さらに血球貪食症候群、自己免疫疾患（SLE、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性肝炎、関節リウマチ）合併の報告がある。

6) その他

その他の臓器症状は発症初期には頻度は少ないが、時に重篤となることがある。

肺合併症として、間質性肺炎、肺胞蛋白症等がある。小児期は頻度は低いものの、発症時期や重症度は個人差が大きい為、留意しておく。これらは初期の段階では無症状であるが、その時点でも画像上の肺の線維化が度々認められる。

腎尿細管病変や糸球体腎炎も報告されており、十分な観察が望まれる。小児期の腎不全例はほとんど報告がないが、軽度の蛋白尿、微小血尿、尿2ミクログロブリンの上昇などを認めることがある。これらは緩徐進行性であることが多い。

循環器症状は少ないが、運動負荷後に心筋虚血性変化を示すとの報告もあるため、今後はNOとの関連メカニズムについても検討が望まれる。血管内皮機能障害に基づくと思われる血管病変（脳梗塞等）にも留意する必要がある。急性膵炎もときにみられる。

3. 参考となる検査所見

1) 一般血液検査所見

* 血清LDH上昇：600-1000IU/L程度に上昇していることが多い。LDHは基本的には肝型を主として全ての分画で増加する（分画の比率においてはLDH4,5は上昇を認める例が多く、一方でLDH1,2は相対的には低下する傾向がみられる）。

* 血清フェリチン上昇：多くの患者で認めるが、そ

の程度は症例によって異なる。

高アンモニア血症：新生>120 μmol/L(200 μg/dL)、乳児期以降 >60 μmol/L(100 μg/dL)。血中アンモニア高値の既往はほとんどの例でみられる。最高血中アンモニア値は 180~240 μmol/L (300~400 μg/dL)の範囲であることが多いが、症例によっては 600 μmol/L (1000 μg/dL)程度まで上昇する例もある。また食後に採血することで蛋白摂取後の一過性高アンモニア血症が判明し、本症の診断に至ることがある。

*末梢白血球減少・血小板減少・貧血

上記の検査所見のほか、AST/ALT の軽度上昇 (AST>ALT)、TG/TC 上昇、貧血、甲状腺結合蛋白(TBG) 増加、IgG サブクラスの一部の低下、白血球貪食能や殺菌能の低下、NK 細胞活性低下、補体低下、CD4/CD8 比の低下等がみられることがある。

2) 血中・尿中アミノ酸分析

血中リジン 低下-正常(基準値：76-243nmol/mL)

血中アルギニン 低下-正常(基準値：42-143nmol/mL)

血中オルニチン 低下-正常(基準値：32.5-117nmol/mL)

尿中リジン ほぼ全例で増加(基準値：643nmol/mg Cre 以下)

尿中アルギニン 正常-増加(基準値：89.5nmol/mg Cre 以下)

尿中オルニチン 正常-増加(基準値：45.1nmol/mg Cre 以下)

血中二塩基性アミノ酸値(リジン、アルギニン、オルニチン)は、正常下限の 1/3 程度から正常域まで分布する。また二次的变化として、血中グルタミン、アラニン、グリシン、セリン、プロリンなどの上昇を認めることがある。グルタミン値は高アンモニア血症を反映しており、800-1200nmol/mL(11.7-17.5mg/dL)程度に上昇していることが多い。

尿の二塩基性アミノ酸濃度は通常増加(リジンは多量、アルギニン、オルニチンは中等度、シスチンは軽度)し、なかでもリジンの増加はほぼ全例にみられる。まれに(血中リジン量が極端に低い場合等)これらのアミノ酸の腎クリアランスの計算が必要となる場合がある。

(参考所見)尿中有機酸分析における尿中オロト酸

測定：高アンモニア血症に付随して尿オロト酸の増加を認める。

3) 診断の根拠となる特殊検査

遺伝子解析**

SLC7A7(y⁺LAT-1 をコードする遺伝子)に病変変異を認める。SLC7A7 は染色体 14q11.2 に位置し、11 のエクソンより構成され、512 のアミノ酸をコードする。遺伝子変異は今まで 50 種以上の報告がある。本邦では約 9 種が同定されている。

4) 鑑別診断

尿素サイクル異常症の各疾患：これらはいずれも高アンモニア血症を呈する。血液・尿のアミノ酸分析によってある程度鑑別を行う。遺伝子解析、場合によっては尿素サイクルに関わる肝酵素活性の測定などが必要となる。

ライソゾーム病：肝腫大や間質性肺疾患、血液異常などからゴーシェ病やニーマンピック病を疑う場合もある。

周期性嘔吐症、食物アレルギー、慢性腹痛、吸収不良症候群などの消化器疾患：蛋白摂取によって消化器症状が誘発されることからこれらの疾患と判断されることがある。

てんかん、精神運動発達遅滞：これらは高アンモニア血症による二次的な所見であるが高アンモニアの高値に気づかれない場合、原因不明の発達遅延とみなされる場合がある。

免疫不全症、血球貪食症候群、間質性肺炎：小児期にこれらを初発症状とする例がある。

4. 診断基準

(A) 臨床所見

低身長、体重増加不良、肝腫大、脾腫大
蛋白摂取後の嘔吐・腹痛・気分不快。または高蛋白質食品(肉、魚、卵・乳製品)を嫌う。

ウイルス感染の重症化、免疫異常、自己免疫疾患
若年からの骨粗鬆症、頻回骨折
筋力低下、易疲労

(B) 検査所見

高アンモニア血症の既往
血清 LDH 値の上昇、血清フェリチン値の上昇
尿中(部分尿または酸性蓄尿)アミノ酸分析でリジン(症例によりアルギニン、オルニチンも)の排泄

亢進

血中アミノ酸分析でリジン、アルギニン、オルニチンのいずれかまたは3者の低値

(C) 遺伝学的検査

責任遺伝子 *SLC7A7* の2アレルにおける病因変異の確定

- * (A)臨床所見で1つ以上、かつ(B)検査所見で2つ以上合致する項目があり、さらに(C)を満たすもの。
- * または、(A)臨床所見で1つ以上、かつ(B)検査所見で3つ以上合致する項目があるもの。

<診断に関して留意する点>

尿中および血中アミノ酸分析は診断における重要な所見であるが、低栄養状態では血中アミノ酸値が全体に低値となり、尿中排泄も低下していることがある。また新生児や未熟児では尿のアミノ酸排泄が多いため、新生児尿中アミノ酸の評価においては注意が必要である。逆にアミノ酸製剤投与下、Fanconi 症候群などでは尿アミノ酸排泄過多を呈するので評価の際は注意する。

本疾患の5%程度では遺伝子変異が同定されないことがある。

急性発作で発症した場合の診療

1. 確定診断および急性期の検査

高アンモニア血症をきたす尿素サイクル異常症の各疾患の鑑別のため、治療薬投与前に血中・尿中アミノ酸分析を提出する。加えてLDHやフェリチンが上昇していれば本疾患の可能性が高まる。確定診断には遺伝子解析を検討する。

2. 急性期の治療方針

高アンモニア血症の急性期で嘔気嘔吐や意識障害などの臨床症状を認める場合は、速やかに窒素負荷となる蛋白を一旦除去するとともに、中心静脈栄養などにより十分なカロリーを補充することで蛋白異化の抑制を図る。尿素サイクル異常症の高アンモニア血症に準じて行う。

1) グルコース輸液

10%グルコースの輸液または中心静脈カテーテルによる高濃度輸液(60-100kcal/kg/d)を開始する。高血糖の際には適宜インスリンの併用も考慮する

(推奨度B)。

2) 薬物投与

L-アルギニン* (アルギ U[®]100-250mg/kg/日、静脈内投与)、フェニル酪酸ナトリウム(ブフェニール)、安息香酸ナトリウム(100-250mg/kg/日、静脈内投与または経口投与)等を投与する(推奨度B)。

3) 血液浄化

ほとんどの場合は上記の薬物療法によって血中アンモニア値の低下が得られるが、無効な場合は持続血液透析(CHD)の導入を図る(推奨度B)。

4) その他

腸管でのアンモニア産生・吸収を減少させるため、必要に応じ抗生剤(カナマイシン*、ネオマイシン*)、ラクツロース*、乳酸菌製剤*等を投与する(推奨度C)。

ここでは急性発作を高アンモニア血症として記載しているが、重症の急性経過のひとつに血球貪食症候群も挙げられる。血球貪食症候群の治療を最優先して行った上で背景となるリジン尿性蛋白不耐症の診断および治療介入に入る。

慢性期の管理

1. 食事療法

十分なカロリー摂取と蛋白制限が主体となる。高アンモニア血症を予防する観点からは、小児では摂取蛋白0.8-1.5g/kg/日、成人では0.5-0.8g/kg/日が推奨されるが、軽症例では適宜摂取量を調整する。一方でカロリー及びCa、Fe、ZnやビタミンD等は不足しやすく、特殊ミルクである蛋白除去粉乳(雪印 S-23)の併用も適宜考慮する。(推奨度B)

2. 薬物療法

1) L-シトルリン(日本では医薬品として認可されていない。入手については後述)

中性アミノ酸であるため吸収障害はなく、肝でアルギニン、オルニチンに変換されるため、本疾患に有効である(推奨度B)。海外では100mg/kg/日程度を推奨する報告が散見されるが、近年の本邦における使用状況としては100-200mg/kg/日の範囲で、血中アンモニア値を目安に適宜増減している例が多い。L-シトルリンの投与により、血中アンモニア値の低下や嘔気減少、食事摂取量の増加、活動性の増加、肝腫大の軽減などが認められる。

2) L-アルギニン(アルギ U[®] 120-380 mg/kg/d)

有効だが、吸収障害のため効果が限られ、また浸透圧性下痢を来しうるため、注意して使用する。なおL-アルギニンの投与は、急性期の高アンモニア血症の治療としては有効であるが、本症における細胞内でのアルギニンの増加・NO 産生過剰の観点からは、議論の余地があると思われる (推奨度 C)。

3) L-カルニチン

2 次性の低カルニチン血症を来している場合には内服(20-50mg/kg /日)を併用する (推奨度 C)。

4) フェニル酪酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムさらに血中アンモニア値が不安定な例ではこれらの定期内服を検討する (推奨度 C)。

その他、免疫能改善のための グロブリン投与、肺・腎合併症に対するステロイド投与、骨粗鬆症へのビタミンD製剤やビスフォスフォネート投与、成長ホルモン分泌不全性低身長への成長ホルモン投与、重炭酸ナトリウム、抗けいれん薬、レボチロキシン投与などが試みられている。これらはいずれも対症療法である。

<L-シトルリンの入手について>

本剤は医薬品として認可されていないが、治療の有用性については多くの報告がある。そのため日本先天性代謝異常学会の対応として、現在は一般社団法人日本小児先進治療協議会を通し有償で供給するシステムをとっている。入手方法の詳細については日本先天性代謝異常学会ホームページを参照していただきたい。

もしくは食品(サプリメント)として、適宜個人で入手することも可能である。

3. 移植医療

海外症例では末期腎不全に対する腎移植の報告がある。また重度の肺胞蛋白症に対し心肺移植を行った症例が報告されている。

フォローアップ指針

1 一般的評価と栄養学的評価

1)身長・体重測定

2)血液検査：血中アミノ酸分析、アンモニア、フェリチン、LDH。ほか一般的な血液生化学検査項目。適宜微量元素や血中カルニチン濃度も測定する。ときに尿 2MG や血清 KL-6 の測定を腎尿細管や肺間質所見

の評価として行うことも有用である。

3)栄養評価：体重増加不良などがある場合は適宜栄養士との相談により摂取蛋白量やカロリーの評価・調整を行っていく。

4)骨密度測定：数年に一度。可能であれば行う。

1. 神経学的評価

1)発達評価：新版 K 式や WISC による評価。1 回/年程度

2) 2)脳 MRI 画像評価：1 回/1-3 年程度。特に高アンモニア血症を反復する、もしくは著しい高アンモニア血症の既往がある例では必要。

3)脳波検査(てんかん合併時)：1 回/年程度

2. 特殊ミルクの使用

本疾患は一般的には成人期の特殊ミルク使用は不要であるが、患者の全身状態によっては使用が必要となる場合もある。

3. その他(遺伝カウンセリングを含む)

成人期においては肺・腎に関し定期的な評価(胸部 CT、腎機能、2 ミクログロブリン等)を実施することが望ましい。ウイルス感染では重症化する可能性があり十分な注意が必要である。水痘罹患時は免疫不全症に準じた管理も考慮する。また、本疾患は常染色体劣性の遺伝形式であり、必要に応じて遺伝カウンセリングをおこなう。

成人期の課題

1. 食事療法を含めた治療の継続

食事療法および薬物療法は生涯継続することが望ましい。

2. 飲酒

一般的に代謝に影響を与えるので推奨はできない。

3. 運動

基本的に運動制限は不要であるが、実際には易疲労や筋力低下のために激しい運動を好むことは少ない。就労においても重度の肉体労働は避けることが望ましい。

4. 妊娠・出産

リジン尿性蛋白不耐症女性の妊娠においては、高アンモニア血症、貧血の進行、妊娠中毒症および分娩時/産後出血、および胎児子宮内発育遅延などの合併症が生じやすい。妊娠中および分娩に関しては血圧、血算、生化学所見(特に腎機能、血清カルシウム、亜鉛、アルブミン値等)、アミノ酸分析、尿検査

などの十分なモニタリングと、蛋白摂取量の調節およびアミノ酸補充を伴う適切な食事療法が必要である。これらの介入により、母親および新生児の健全な身体状態の確保が可能となる。

5. 医療費の問題

本疾患は指定難病となっており、保険診療内の諸検査および薬物治療については難病制度に即した医療費助成制度が適応される。

6. その他

肺合併症や腎病変は、一部の小児例でもみられるが、成人期ではより重要な管理項目である。これらはアミノ酸補充にも関わらず進行を抑えられないため、生命予後に大きく影響する。水痘や一般的な細菌感染は、腎臓・肺病変の重症化を招き得る。

1) 腎臓所見

腎臓疾患は、成人期には高頻度に認められる進行性の合併症である。組織学的には膜性またはメサンギウム増殖性糸球体腎炎の像を呈することが多い。さらに、Fanconi 症候群の併発もあり、適宜治療を要する。最終的には、腎不全に至る症例も多いため、腎機能について注意が必要である。

2) 肺所見

呼吸器疾患は、生命予後を最も左右する合併症である。胸部高分解能 CT(high-resolution computed tomography;HRCT)によっても間質性病変を観察することができる。進行すると胸部単純写真または HRCT でのびまん性の網状結節性の間質陰影が特徴的に見られる。気管支肺胞洗浄では細胞数の増加と泡沫状マクロファージを認める。さらには、肺生検でコレステロール肉芽種 and/or 肺胞蛋白症を呈することがある。肺胞蛋白症は急速に進行し生命を脅かすことがあり、肺疾患の末期症状として典型的なものと考えられる。呼吸器症状はどの年齢でも発症する可能性があり、新規患者の初発症状のこともある。また標準的な治療を行っていたとしても、月単位や年単位で進行することがある。

D. 考察

成人症例が増加し、社会活動を考えるケースが増えつつある一方、いまだに成人期の晩期合併症への対応や治療法の確立には及んでいない。また社会活動

を行っていたとしても多数の症例は雇用形態や日常生活での不便を感じていることは事実であり、今後食事や薬物治療の成績に関する評価を進めるとともに、社会参加の仕方や支援についての検討が必要である。

E. 結論

希少疾患であるリジン尿性蛋白不耐症に関し、国内の症例の疫学データや診療の現況、海外での治療成績や成人後合併症の問題を踏まえ、国内での診療ガイドラインを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

野口篤子、高橋勉 指定難病最前線(Volume 43)
リジン尿性蛋白不耐症の特徴と治療の実際(解説)
新薬と臨床 (0559-8672)66巻7号 Page959-963(2017.07)

2. 学会発表

野口篤子、高橋勉 「リジン尿性蛋白不耐症の診断と治療」教育講演 九州先天代謝異常症診療ネットワーク会議/第7回九州新生児スクリーニング研究会 2018/6/9 熊本

野口篤子、近藤大喜、菊地和歌子、高橋勉 「リジン尿性蛋白不耐症：血中一酸化窒素とレドックスマーカーの解析」東北代謝異常治療研究会 2018/5/11 仙台

野口篤子、近藤大喜、菊地和歌子、高橋勉、高砂子裕平、塚原宏一「リジン尿性蛋白不耐症での血中一酸化窒素と酸化ストレスマーカーの測定」第60回日本先天代謝異常学会 2018/11/8 岐阜

野口篤子、高橋勉「リジン尿性蛋白不耐症の疾患概念と臨床像」第27回アミノ酸セミナー 基礎と臨床を結ぶ会 2018/11/16 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし